·论著·

# 残余胆固醇水平与缺血性脑卒中复发风险的关联性及其预测价值研究

刘星雨[1]，杜慧杰[1]，莫佳丽[1]，徐明欢[1]，刘祖婷[1]，杨学智[1]，张慧琴[1]，易应萍[2]，况杰[1*]

1.330006 江西省南昌市，南昌大学公共卫生学院流行病学教研室 江西省预防医学重点实验室
2.330006 江西省南昌市，南昌大学第二附属医院医疗大数据研究中心
*通信作者：况杰，副教授；E-mail：kuangjie@ncu.edu.cn

【摘要】 **背景** 血清残余胆固醇（RC）与缺血性脑卒中发病相关，然而 RC 水平与缺血性脑卒中复发的相关性研究较少，且尚少有研究探讨 RC 在缺血性脑卒中患者脑卒中复发中的预测价值。**目的** 通过检测缺血性脑卒中患者血清 RC 水平，探讨 RC 水平与脑卒中复发的相关性及其预测价值。**方法** 纳入 2019 年 3 月—2021 年 3 月在南昌大学第一附属医院、南昌大学第二附属医院、南昌市第二医院和南昌市第三医院住院且确诊为缺血性脑卒中的住院患者为研究对象，收集入院后 48 h 内的相关临床信息，并对其随访 12 个月，明确脑卒中复发情况。采用 COX 比例风险回归模型及限制性立方样条（RCS）分析 RC 水平与缺血性脑卒中复发的相关性。通过受试者工作特征（ROC）曲线分析 RC 水平对缺血性脑卒中复发的预测价值。**结果** 研究共纳入 1 023 例患者，其中 107（10.46%）例缺血性脑卒中患者 1 年内复发。多因素 COX 比例风险回归模型分析结果显示，RC 水平是缺血性脑卒中复发的独立危险因素（$HR$=2.709，95%$CI$=1.150~6.382，$P$<0.05）。RC 水平与缺血性脑卒中患者复发风险存在非线性的正性剂量 - 反应关系（P-Nonlinear=0.0193）。RC 预测缺血性脑卒中患者 1 年内复发的 ROC 曲线下面积为 0.687（95%$CI$=0.631~0.743），最佳截断值为 0.58 mmol/L。RC 联合 Essen 卒中风险评分量表（ESRS）与单独 ESRS 预测缺血性脑卒中患者 1 年内复发的 ROC 曲线下面积比较，差异有统计学意义（Z=2.3562，$P$<0.05）。**结论** RC 水平是缺血性脑卒中患者复发的独立危险因素，并对于缺血性脑卒中复发具有一定的预测价值。

【关键词】 缺血性脑卒中；残余胆固醇；复发；COX 比例风险回归模型；预测
【中图分类号】 R 743.3 【文献标识码】 A DOI：10.12114/j.issn.1007-9572.2024.0012

## Correlation between Remnant Cholesterol and the Risk of Ischemic Stroke Recurrence and Its Predictive Value

*LIU Xingyu*[1]，*DU Huijie*[1]，*MO Jiali*[1]，*XU Minghuan*[1]，*LIU Zuting*[1]，*YANG Xuezhi*[1]，*ZHANG Huiqin*[1]，*YI Yingping*[2]，*KUANG Jie*[1*]
*1.Department of Epidemiology，School of Public Health，Nanchang University/Jiangxi Provincial Key Laboratory of Preventive Medicine，Nanchang 330006，China*
*2.Big Data Center，the Second Affiliated Hospital of Nanchang University，Nanchang 330006，China*
**Corresponding author：KUANG Jie，Associate professor；E-mail：kuangjie@ncu.edu.cn*

【Abstract】 **Background** Serum remnant cholesterol（RC）is associated with the onset of ischemic stroke（IS）. However，studies on the correlation between RC levels and recurrent IS are limited，and the predictive value of RC in recurrent IS has not been analyzed. **Objective** To investigate the correlation between serum RC and the recurrence of IS，and to evaluate the predictive value of RC levels in recurrent IS by detecting serum RC levels in patients with IS. **Methods** Patients diagnosed as IS and hospitalized in the First Affiliated Hospital of Nanchang University，the Second Affiliated Hospital of Nanchang University，

**基金项目：**国家自然科学基金资助项目（82160645，82360667）；江西省自然科学基金（20212BAB206091）；南昌大学 2023 年科研训练项目（2023）
**引用本文：**刘星雨，杜慧杰，莫佳丽，等. 残余胆固醇水平与缺血性脑卒中复发风险的关联性及其预测价值研究［J］. 中国全科医学，2024. DOI：10.12114/j.issn.1007-9572.2024.0012.［Epub ahead of print］［www.chinagp.net］
LIU X Y，DU H J，MO J L，et al. Correlation between remnant cholesterol and the risk of ischemic stroke recurrence and its predictive value［J］. Chinese General Practice，2024.［Epub ahead of print］.

the Second Hospital of Nanchang, and the Third Hospital of Nanchang from March 2019 to March 2021 were included in the study. Relevant clinical information within 48 hours of admission was collected. All patients were followed up for 12 months to record the cases of recurrent IS. COX regression and Restricted Cubic Spline (RCS) were performed to identify the correlation between RC levels and recurrent IS. Receiver operating characteristic (ROC) curves were plotted to evaluate the predictive value of RC levels in recurrent IS. **Results** A total of 1 023 eligible patients were included in the study, and 107 (10.46%) of them experienced IS recurrence within 1 year. Multivariable Cox regression analysis showed that RC was an independent risk factor for recurrent IS ($HR$=2.709, 95%$CI$=1.150-6.382; $P$<0.05). There was a nonlinear positive dose-response relationship between RC levels and the risk of recurrent IS ($P$-Nonlinear=0.0193). The area under the curve (AUC) of RC in discriminating 1-year recurrence of IS was 0.687 (95%$CI$: 0.631-0.743), with the optimal cutoff of 0.58 mmol/L. There was a significant difference in the AUC between the combination detection of RC and the Essen Stroke Risk Score (ESRS) versus ESRS alone in discriminating 1-year recurrence of IS (Z=2.3562, $P$<0.05). **Conclusion** RC is an independent risk factor for recurrent IS, showing a predictive value in the recurrence of IS.

【Key words】 Ischemic stroke; Remnant cholesterol; Recurrence; Cox proportional hazards regression model; Prognosis

缺血性脑卒中（ischemic stroke，IS）是最常见的卒中类型，约占卒中病例的80%[1]。随着医疗水平的进步，缺血性脑卒中急性期的病死率得到一定的改善，但缺血性脑卒中的复发率却一直难以控制[2]。国家卒中防治报告显示，我国缺血性脑卒中的复发率为13.2%，且60%的首次卒中患者有较高的复发风险[3]。在可预防的危险因素当中，胆固醇水平在缺血性脑卒中复发的进程中占据重要地位[4]。残余胆固醇（remant cholesterol，RC）也称为富含三酰甘油脂蛋白（triacylglycerol-rich lipoproteins，TRLs）胆固醇，包括禁食状态下的极低密度脂蛋白胆固醇和中密度脂蛋白胆固醇，以及非禁食状态下乳糜微粒残留物中携带的胆固醇[5]。近些年来，心血管疾病预防的主要脂质靶标是低密度脂蛋白胆固醇（low density lipoprotein cholesterol，LDL-C）[6]。然而，当将LDL-C降低到推荐目标后，残留的心血管风险仍然存在[7]。这可能与RC相关[8]。

目前，Essen卒中风险评分量表（Essen Stroke Risk Score，ESRS）可以预测稳定期或急性期患者的卒中或复合心血管事件的复发风险，在临床中应用广泛[9]。鉴于RC水平与缺血性脑卒中复发的相关性研究甚少，且尚未探讨RC在缺血性脑卒中患者脑卒中复发中的预测价值。本研究旨在分析RC水平与缺血性脑卒中复发的相关性及探讨RC结合ESRS对缺血性脑卒中患者复发风险预测能力的改善，为临床上准确的识别和管理缺血性脑卒中复发的高危患者，提供更加个性化的降脂方案，降低患者的复发风险提供科学依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

本研究设计基于项目组所进行的一项多中心、单盲、随机对照临床试验[10]。本次分析纳入2019年3月—2021年3月在南昌大学第一附属医院、南昌大学第二附属医院、南昌市第二医院和南昌市第三医院住院且确诊为缺血性脑卒中的患者作为研究对象。纳入标准：（1）确诊患有缺血性脑卒中（动脉粥样硬化性缺血性脑卒中）或确诊患有短暂性脑缺血发作（符合《中国急性缺血性脑卒中诊治指南2018》的诊断标准且经过头颅CT或MRI诊断）；（2）年龄18周岁及以上；（3）发病急性期内（2周）；（4）美国国立卫生研究院卒中量表（NIHSS）评分≤15分；（5）自愿参加并签署知情同意书。排除标准：（1）癌症患者；（2）心源性梗死、小血管病变的脑梗死、其他原因或不明原因脑梗死；（3）出血性脑卒中、混合性脑卒中，瘤卒中和短暂性脑缺血发作患者；（4）合并有严重的心、肺、肝脏系统疾病；（5）研究者判断依从性不良和不能完成长期随访的患者。本研究已获得南昌大学第二附属医院的机构审查委员会批准［2018医研伦审（04）号］。

### 1.2 基线资料收集

采用统一制订的病例报告表收集患者入院时（48 h内）的基线资料及临床检查数据。基线资料包括社会人口学资料（性别、年龄、教育水平、婚姻状态）；体格检查资料（身高、体质量、BMI等）；疾病相关资料（饮酒史、吸烟史、卒中家族史、既往卒中类型、脑卒中类型）。在患者入院次日晨起空腹采血，检测总胆固醇（TC）、三酰甘油（TG）、高密度脂蛋白胆固醇（HDL-C）、LDL-C、载脂蛋白A（ApoA）、载脂蛋白B（ApoB）、载脂蛋白E（ApoE）、脂蛋白a（Lp（a））、非高密度脂蛋白胆固醇（non HDL-C）、RC、C反应蛋白（CRP）、尿酸（UC）、同型半胱氨酸（HCY）。

RC值采用标准脂质谱进行计算，计算公式：RC=TC-LDL-C-HDL-C[11]。

**1.3　随访及复发确定**

随访前对研究人员进行统一培训，制订调查手册，在患者出院后定期对患者进行电话随访搜集卒中患者的复发情况。患者出院后由临床医师采用电话或门诊复查随访 12 个月，记录患者随访期间的复发情况。

缺血性脑卒中复发的诊断标准：缺血性脑卒中在首次发病时诊断明确，在初次缺血性脑卒中症状、体征平稳或改善的基础上出现新的神经系统缺损症状及体征，且经颅脑 CT 或磁共振成像等影像学检查证实出现新的缺血病灶。

根据患者 1 年内有无复发分将患者分为为复发组和未复发组，分析缺血性脑卒中患者复发的风险因素。

**1.4　统计学方法**

统计分析采用 Medcalc 19.0.4 及 R 4.2.3 软件进行数据分析。使用 missForest 包对缺失的信息进行填补。计量资料以（$\bar{x} \pm s$）表示，计数资料以相对数表示。根据患者 1 年内有无复发分将患者分为为复发组和未复发组，使用 COX 比例风险回归模型分析探索缺血性脑卒中患者 1 年内复发的相关危险因素。应用 COX 回归和限制性立方样条探索 RC 水平与缺血性脑卒中患者复发风险的关系。绘制缺血性脑卒中患者血清 RC 水平的受试者工作特征曲线（ROC），确定 RC 的最佳截断值，并对 RC 在缺血性脑卒中复发中的预测价值进行评价，使用 ROC 曲线评估 ESRS 与 RC 联合 ESRS 复发评定量表在缺血性脑卒中患者复发的预测情况，同时采用 Delong 检验比较两个模型是否存在差异。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2　结果

**2.1　缺血性脑卒中患者一般资料及单因素分析**

研究共纳入 1 023 例缺血性脑卒中患者，其中男 686 例（67.06%），女 337 例（32.94%）。研究人群平均年龄（63.6±11.1）岁。对患者进行随访，12 个月时患者缺血性脑卒中累积复发 107 例（10.46%）。其中，复发组平均年龄（65.2±11.5）岁，1 例（0.93%）肥胖，38 例（35.51%）、22 例（20.56%）复发患者分别有吸烟史、饮酒史，3 例（2.80%）有卒中家族史，37 例（34.58%）有既往卒中，分别有 79 例（73.83%）和 44 例（41.12%）患有高血压、糖尿病。此外。5 例（4.67%）复发患者患有睡眠呼吸暂停综合症，3 例（2.80%）患有房颤，5 例（4.67%）患有颈动脉狭窄。在未复发组中，平均年龄（63.36±11.02）岁，2 例（0.22%）肥胖，323 例（35.26%）、208 例（22.71%）有吸烟史、饮酒史，10 例（1.09%）有卒中家族史，202 例（22.05%）有既往卒中，分别有 691 例（75.44%）和 314 例（34.28%）患有高血压、糖尿病。此外。21 例（2.29%）患有睡眠呼吸暂停综合症，9 例（0.98%）患有房颤，38 例（4.15%）患有颈动脉狭窄。

以是否卒中复发（赋值：是 =1，否 =0）为因变量，结合文献检索和临床有可能影响脑卒中复发的因素：年龄（赋值：实测值）、既往卒中（赋值：是 =1，否 =0）、CRP（赋值：实测值）、UC（赋值：实测值）、HCY（赋值：实测值）、TC（赋值：实测值）、TG（赋值：实测值）、HDL-C（赋值：实测值）、LDL-C（赋值：实测值）、ApoA（赋值：实测值）、ApoB（赋值：实测值）、ApoE（赋值：实测值）、Lp（a）（赋值：实测值）、non HDL-C（赋值：实测值）、RC（赋值：实测值）为自变量进行单因素 Cox 比例风险回归模型分析，结果显示，年龄、既往卒中、CRP、UC、TC、ApoA、ApoB、non HDL-C、RC 对缺血性脑卒中复发有影响（$P<0.05$），见表 1。

**表 1**　影响缺血性脑卒中患者复发的单因素 Cox 比例风险回归模型分析

**Table 1**　Univariate COX regression analysis on the influencing factors for the recurrence of ischemic stroke

| 变量 | *B* | *SE* | Wald $\chi^2$ 值 | *P* 值 | *HR*（95%*CI*） |
|---|---|---|---|---|---|
| 年龄 | 0.019 | 0.009 | 4.776 | 0.029 | 1.019（1.000~1.038） |
| 既往卒中 | 0.481 | 0.202 | 5.001 | 0.025 | 1.618（1.089~2.403） |
| 生化检测指标 | | | | | |
| CRP | 0.013 | 0.003 | 15.415 | <0.001 | 1.013（1.007~1.018） |
| UC | 0.004 | 0.001 | 6.481 | 0.011 | 1.004（1.002~1.006） |
| HCY | -0.002 | 0.011 | 0.081 | 0.775 | 0.998（0.976~1.021） |
| TC | 0.245 | 0.068 | 7.592 | 0.006 | 1.277（1.118~1.459） |
| TG | 0.096 | 0.106 | 1.462 | 0.227 | 1.101（0.894~1.356） |
| HDL-C | -0.400 | 0.317 | 3.764 | 0.052 | 0.775（0.608~0.989） |
| LDL-C | -0.496 | 0.333 | 2.488 | 0.115 | 0.609（0.317~1.169） |
| ApoA | -1.389 | 0.559 | 4.833 | 0.028 | 0.249（0.083~0.746） |
| ApoB | -0.996 | 0.408 | 15.895 | 0.000 | 0.369（0.166~0.822） |
| ApoE | -0.002 | 0.005 | 0.074 | 0.786 | 0.998（0.988~1.009） |
| Lp（a） | -0.001 | 0.001 | 1.125 | 0.289 | 0.999（0.997~1.001） |
| non HDL-C | 0.538 | 0.170 | 12.201 | <0.001 | 1.713（1.227~2.392） |
| RC | 0.773 | 0.180 | 34.343 | <0.001 | 2.166（1.522~3.081） |

注：CRP=C 反应蛋白，UC= 尿酸，HCY= 同型半胱氨酸，TC= 总胆固醇，TG= 三酰甘油，HDL-C= 高密度脂蛋白胆固醇，LDL-C= 低密度脂蛋白胆固醇，ApoA= 载脂蛋白 A，ApoB= 载脂蛋白 B，ApoE= 载脂蛋白 E，Lp（a）= 脂蛋白 a，non HDL-C= 非高密度脂蛋白胆固醇，RC= 残余胆固醇。

**2.2　RC 水平与缺血性脑卒中患者复发关联性的多因素 Cox 比例风险回归模型分析**

以缺血性脑卒中患者 1 年内复发情况为因变量，以 RC 水平为自变量，控制不同因素进入，分别进行多因素 Cox 比例风险回归模型分析，结果显示，在不调整影响因素的情况下（模型 1），RC 水平对缺血性脑卒中患者 1 年内复发的影响为 2.457（1.819~3.320）。在模

型一的基础上，对年龄和性别等人口学特征进行调整（模型 2），RC 水平对缺血性脑卒中患者 1 年内复发的影响为 2.888（2.096~3.980）。在模型二的基础上，对既往卒中、糖尿病、高血压、颈动脉狭窄、房颤等病史进行调整（模型 3），RC 水平对缺血性脑卒中患者 1 年内复发的影响为 2.804（2.008~3.916）。在模型三的基础上，调整 CRP、TC、ApoA、ApoB、LDL-C 等生化检测指标（模型 4），RC 水平对缺血性脑卒中患者 1 年内复发的影响为 2.709（1.150~6.382）（*P*<0.05），提示 RC 是缺血性脑卒中患者复发的独立危险因素，见表 2。

**表 2** 影响缺血性脑卒中患者复发的多因素 Cox 比例风险回归模型分析

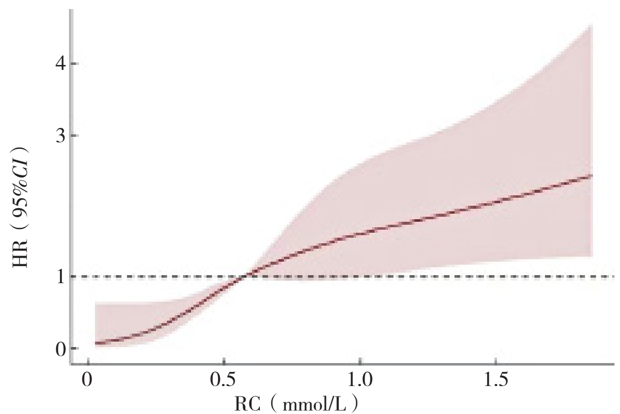
**Table 2** Multivariate COX regression analyses of influencing factors for the recurrence of ischemic stroke

| 模型 | $\beta$ | *SE* | Wald $\chi^2$ 值 | *P* 值 | *HR* 值 | 95%*CI* |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 模型 1 | 0.899 | 0.153 | 34.343 | <0.001 | 2.457 | 1.819~3.320 |
| 模型 2 | 1.061 | 0.164 | 42.062 | <0.001 | 2.888 | 2.096~3.980 |
| 模型 3 | 1.031 | 0.170 | 36.593 | <0.001 | 2.804 | 2.008~3.916 |
| 模型 4 | 0.996 | 0.437 | 5.194 | 0.023 | 2.709 | 1.150~6.382 |

注：模型 1 不调整任何因素；模型 2 在模型 1 的基础上，调整年龄、性别等人口学特征；模型 3 在模型 2 的基础上，调整既往卒中、糖尿病、高血压、颈动脉狭窄、房颤等病史；模型 4 在模型 3 的基础上，调整 CRP、TC、ApoA、ApoB、LDL-C 等生化检测指标。

### 2.4 RC 水平与缺血性脑卒中患者复发风险分析

RC 水平与缺血性脑卒中患者复发风险存在正性剂量－反应关系（*P*-Nonlinear=0.0193），见图 1。




注：实线表示 *HR*，阴影部分表示 95%*CI*。

**图 1** RC 水平与缺血性脑卒中患者复发的限制性立方样条图

**Figure 1** The Restricted Cubic Spline curve of RC in predicting the recurrence of ischemic stroke

### 2.5 RC 水平对缺血性脑卒中患者复发的预测价值

分析 RC 水平预测缺血性脑卒中患者 1 年内复发情况，并绘制 ROC 曲线，结果显示 ROC 曲线下面积（AUC）为 0.687，RC 最佳截断值为 0.580 mmol/L，此时的灵敏度为 0.713，特异度为 0.558。

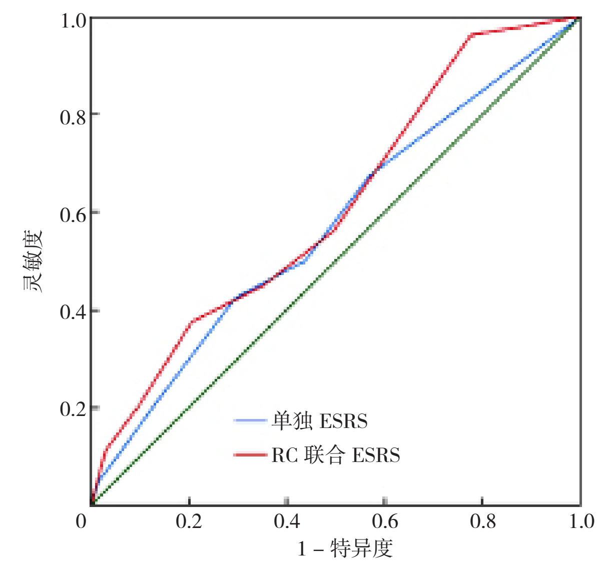
将 ESRS、RC 联合 ESRS 纳入 ROC 曲线分析，单独 ESRS 预测缺血性脑卒中患者 1 年内复发的 ROC 曲线下面积为 0.571，RC 联合 ESRS 预测缺血性脑卒中患者 1 年内复发的 ROC 曲线下面积为 0.610。Delong 检验结果显示，单独 ESRS 与 RC 联合 ESRS 预测的 ROC 曲线下面积比较，差异有统计学意义（Z=2.3562，*P*<0.05）。说明在预测缺血性脑卒中复发时，RC 联合 ESRS 可提高预测效能，见表 3、图 2。

**表 3** ESRS、RC 联合 ESRS 对缺血性脑卒中患者复发的预测价值

**Table 3** Predictive value of the combination detection of ESRS and RC versus ESRS in discriminating the recurrence of ischemic stroke

| 变量 | AUC | 95%*CI* | *P* 值 | 灵敏度 | 特异度 |
|---|---|---|---|---|---|
| 单独 ESRS | 0.571 | 0.540~0.602 | 0.035 | 0.500 | 0.563 |
| RC 联合 ESRS | 0.610 | 0.579~0.640 | 0.001 | 0.375 | 0.794 |

注：Essen 卒中风险评分量表（ESRS）中年龄 65~75 岁记 1 分，>75 岁记 2 分，患有高血压、糖尿病、既往心肌梗死、其他心血管疾病（除心房颤动和心肌梗死）、外周动脉疾病、吸烟、既往短暂性脑缺血发作（TIA）或有缺血性脑卒中病史者分别记 1 分；根据所得总分，0~2 分者年脑卒中复发风险较低，3~6 分者为高度风险，>6 分者为极高度风险。AUC= 受试者工作特征曲线下面积。




注：RC= 残余胆固醇，ESRS=Essen 卒中风险评分量表。

**图 2** ESRS、RC 联合 ESRS 预测缺血性脑卒中患者复发的 ROC 曲线

**Figure 2** ROC curves of the combination detection of ESRS and RC versus ESRS in predicting the recurrence of ischemic stroke

## 3 讨论

本研究发现 RC 是缺血性脑卒中患者脑卒中复发的独立危险因素，并与患者复发风险存在正性剂量－反应关系，是缺血性脑卒中患者脑卒中复发的独立预测因子，且在 ESRS 复发评定量表的基础上加入 RC 水平，可提高模型对缺血性脑卒中患者复发的预测能力。

本研究显示，RC 是缺血性脑卒中患者脑卒中复发

的危险因素。多个研究得到了类似的结论，在一般人群中，RC 变异性增加与较高的缺血性中风风险相关[12]。LI 等[13]研究结果指出，高 RC 增加了中国人群首次卒中的风险，并指出 RC 可能是卒中一级预防的潜在目标。在 VARBO 等[14]一项纳入 112 512 名普通人群的前瞻性队列研究中，RC 的升高与缺血性卒中风险升高相关，与 RC 浓度 <0.5 mmol/L（19 mg/dL）的个体相比，RC 浓度≥ 1.5 mmol/L（58 mg/dL）的个体发生缺血性卒中的风险更高。

RC 被逐渐证实是一个重要的致动脉粥样硬化的危险因素，可在内皮下积聚，引起多种血管损伤，包括内皮功能障碍、炎症，并最终导致动脉粥样硬化[15-16]。多项临床研究证实颈动脉粥样硬化易损斑块特征是大多数缺血性事件的潜在危险因素，并与缺血性事件的复发存在显著相关[17]。此外，RC 可以上调促炎细胞因子的表达，RC 每增加 1 mmol/L，CRP 就会增加近 3 倍[18]，高 RC 浓度与低级别炎症呈高度正相关[19]。有研究指出，低级别炎症与缺血性脑卒中复发风险较高相关[20]。在 ROTH 等[21]一项动物实验研究中，经历过脑卒中的小鼠表现出斑块形成和易感性增加、以及主动脉中促炎性 CD11b+ 单核细胞积累，这可能促进缺血性脑卒中复发。这可能是 RC 与缺血性脑卒中复发之间关联的解释。

本研究也存在一些局限性。首先，研究对象为南昌市轻中度脑卒中患者，因此本研究结果能否推广到更大范围不同严重程度的脑卒中患者还有待确定。其次，本研究只收集了患者入院时相关指标数据，而 RC 等指标是随时间变化的，因此需要进一步的研究探讨时间变化的影响。最后，本研究只对数据集中可能对结果产生影响的因素进行了调整，但仍可能存在残余的混杂因素。

综上所述，RC 水平与缺血性脑卒中复发存在相关性并对缺血性脑卒中复发起到一定的预测作用。本研究可以为卒中二级预防中脂质控制提供参考，对于那些无法通过降低 LDL-C 水平来控制复发风险的患者，降脂治疗的目标可以转向 RC。

作者贡献：况杰提出研究选题方向，负责研究设计，论文审校；刘星雨负责统计分析及论文撰写；杜慧杰、莫佳丽、徐明欢、刘祖婷负责数据处理、统计方法协助；杨学智，张慧琴负责数据收集、数据整理；易应萍负责研究可行性分析，文章质量控制；所有作者确认了论文的最终稿。

本文无利益冲突。

## 参考文献

[1] WANG Y J，LI Z X，GU H Q，et al. China stroke statistics 2019：a report from the national center for healthcare quality management in neurological diseases，China national clinical research center for neurological diseases，the Chinese stroke association，national center for chronic and non-communicable disease control and prevention，Chinese center for disease control and prevention and institute for global neuroscience and stroke collaborations［J］. Stroke Vasc Neurol，2020，5（3）：211-239. DOI：10.1136/svn-2020-000457.

[2] OZA R，RUNDELL K，GARCELLANO M. Recurrent ischemic stroke：strategies for prevention［J］. Am Fam Physician，2017，96（7）：436-440.

[3] 王陇德，刘建民，杨弋，等 .《中国脑卒中防治报告 2017》概要［J］. 中国脑血管病杂志，2018，15（11）：611-616，封 3. DOI：10.3969/j.issn.1672-5921.2018.11.010.

[4] 马蓉，徐弘杨，王光明 . 缺血性脑卒中的血液学标志物研究进展［J］. 检验医学与临床，2019，16（6）：853-856.

[5] VARBO A，NORDESTGAARD B G. Remnant lipoproteins［J］. Curr Opin Lipidol，2017，28（4）：300-307. DOI：10.1097/MOL.0000000000000429.

[6] FERENCE B A，GINSBERG H N，GRAHAM I，et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic，epidemiologic，and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel［J］. Eur Heart J，2017，38（32）：2459-2472. DOI：10.1093/eurheartj/ehx144.

[7] JEPSEN A M，LANGSTED A，VARBO A，et al. Increased remnant cholesterol explains part of residual risk of all-cause mortality in 5414 patients with ischemic heart disease［J］. Clin Chem，2016，62（4）：593-604. DOI：10.1373/clinchem.2015.253757.

[8] WU W Q，CHEN G Z，WU K Y，et al. Cumulative exposure to high remnant-cholesterol concentrations increases the risk of cardiovascular disease in patients with hypertension：a prospective cohort study［J］. Cardiovasc Diabetol，2023，22（1）：258. DOI：10.1186/s12933-023-01984-4.

[9] REN K X，JIANG H Y，LI T T，et al. Predictive value of the combination between the intracranial arterial culprit plaque characteristics and the Essen Stroke Risk Score for short-term stroke recurrence［J］. J Stroke Cerebrovasc Dis，2022，31（9）：106624. DOI：10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2022.106624.

[10] WANG J J，HAN M Q，KUANG J，et al. Personalized antiplatelet therapy based on clopidogrel/aspirin resistance tests in acute ischemic stroke and transient ischemic attack：study protocol of a multi-center，single-blinded and randomized controlled trial［J］. Contemp Clin Trials，2021，108：106507. DOI：10.1016/j.cct.2021.106507.

[11] NORDESTGAARD B G，VARBO A. Triglycerides and cardiovascular disease［J］. Lancet，2014，384（9943）：626-635. DOI：10.1016/S0140-6736（14）61177-6.

[12] LI W J，HUANG Z G，FANG W，et al. Remnant cholesterol variability and incident ischemic stroke in the general population［J］. Stroke，2022，53（6）：1934-1941. DOI：10.1161/STROKEAHA.121.037756.

[13] LI H，MIAO S，CHEN L，et al. Association and mediating mechanism between remnant cholesterol and first-ever stroke among the Chinese general population［J］. Front Neurosci，2023，17：



1161367. DOI：10.3389/fnins.2023.1161367.

[ 14 ] VARBO A，NORDESTGAARD B G. Remnant cholesterol and risk of ischemic stroke in 112，512 individuals from the general population［J］. Ann Neurol，2019，85（4）：550–559. DOI：10.1002/ana.25432.

[ 15 ] ZENG N M，SHEN Y E，LI Y，et al. Association between remnant cholesterol and subclinical carotid atherosclerosis among Chinese general population in health examination［J］. J Stroke Cerebrovasc Dis，2023，32（8）：107234. DOI：10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2023.107234.

[ 16 ] VARBO A，BENN M，NORDESTGAARD B G. Remnant cholesterol as a cause of ischemic heart disease：evidence，definition，measurement，atherogenicity，high risk patients，and present and future treatment［J］. Pharmacol Ther，2014，141（3）：358–367. DOI：10.1016/j.pharmthera.2013.11.008.

[ 17 ] SCHINDLER A，SCHINNER R，ALTAF N，et al. Prediction of stroke risk by detection of hemorrhage in carotid plaques：meta-analysis of individual patient data［J］. JACC Cardiovasc Imaging，2020，13（2 Pt 1）：395–406. DOI：10.1016/j.jcmg.2019.03.028.

[ 18 ] DOI H，KUGIYAMA K，OKA H，et al. Remnant lipoproteins induce proatherothrombogenic molecules in endothelial cells through a redox-sensitive mechanism［J］. Circulation，2000，102（6）：670–676. DOI：10.1161/01.cir.102.6.670.

[ 19 ] VARBO A，BENN M，TYBJ RG-HANSEN A，et al. Elevated remnant cholesterol causes both low-grade inflammation and ischemic heart disease，whereas elevated low-density lipoprotein cholesterol causes ischemic heart disease without inflammation［J］. Circulation，2013，128（12）：1298–1309. DOI：10.1161/CIRCULATIONAHA.113.003008.

[ 20 ] WU M，ZHANG X H，CHEN J J，et al. A score of low-grade inflammation for predicting stroke recurrence in patients with ischemic stroke［J］. J Inflamm Res，2021，14：4605–4614. DOI：10.2147/JIR.S328383.

[ 21 ] ROTH S，SINGH V，TIEDT S，et al. Brain-released alarmins and stress response synergize in accelerating atherosclerosis progression after stroke［J］. Sci Transl Med，2018，10（432）：eaao1313. DOI：10.1126/scitranslmed.aao1313.

（收稿日期：2024-02-10；修回日期：2024-04-20）

（本文编辑：毛亚敏）